

Є.Х. Заремба  
О.М. Голик  
О.В. Заремба-Федчишин

Львівський національний  
медичний університет  
ім. Данила Галицького

УДК 616-035.1

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ: ФОКУС НА ПОКРАЩАННЯ ПРОГНОЗУ

### Резюме

У статті наведено результати комплексного клініко-лабораторного дослідження 42 пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1 та 2 ступеня. Виявлено додаткові чинники ризику в цієї групи хворих, такі як дисліпідемія, підвищення чинників запалення (С-реактивного протеїну, фібриногену). Встановлено, що комплексне лікування із застосуванням гіпотензивної терапії та гіполіпідемічних засобів у вигляді фіксованих комбінацій призводить до нормалізації виявлених порушень. Так, у хворих на артеріальну гіпертензію достовірно знизився рівень загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності. Достовірно зниження рівня С-реактивного протеїну та загального фібриногену, що спостерігалось після лікування, пов'язане з плейотропними ефектами статинотерапії та з впливом гіпотензивних засобів.

### Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, чинники ризику, дисліпідемія, гіпотензивне лікування, амлодипін, аторвастатин.

Основною метою лікування артеріальної гіпертензії (АГ) на сучасному етапі є максимальне зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті [1, 7, 11]. Досягнення цієї цілі вимагає не лише зниження артеріального тиску (АТ) до цільових рівнів, але й корекції модифікованих чинників ризику, зокрема порушення ліпідного спектра крові. Результати багатьох популяційних досліджень свідчать про широку поширеність дисліпідемій серед хворих на АГ, що значно підвищує ризик коронарної та серцево-судинної смертності [3, 5, 8].

Вирішення проблеми лікування АГ та її ускладнень утруднюється через відсутність бажання лікуватися в частини хворих. Ефективність застосування комплексної терапії з використанням комбінації окремих засобів доведено у великих багатоцентрових дослідженнях [6, 8]. Важливим є безпека застосування, низька частота розвитку побічних ефектів, що особливо важливо для осіб похилого та старечого віку з характерною їм поліморбідністю.

Гіпотензивну терапію доцільно починати з найменшої дози гіпотензивного засобу (для зменшення ризику розвитку побічних ефектів). При неможливості досягнення повноцінного гіпотензивного ефекту для найбільш ефективного зниження АТ і покращання переносимості лікування проводять комбіновану терапію низькими та середніми дозами [6, 8]. Комбінована антигіпертензивна терапія має ряд переваг. При раціональ-

ному застосуванні декількох препаратів відбувається не сумація їх ефективності, а потенціювання дії [4, 9]. Це обумовлено тим, що різні класи антигіпертензивних лікарських засобів діють на різні ланки патогенезу АГ і доповнюють ефективність один одного. Раціональна комбінована терапія призводить до компенсації контррегуляторних механізмів, які включаються на початковому етапі призначення антигіпертензивних середників [8, 10]. Використання комбінації лікарських засобів у малих дозах мінімізує частоту побічних ефектів. Адекватний контроль за рівнем АТ при застосуванні декількох антигіпертензивних препаратів позитивно впливає на прогноз АГ [1, 5]. Доцільно комбінувати гіпотензивні середники з лікарськими засобами, що впливають на інші патогенетичні механізми та чинники ризику, зокрема гіполіпідемічними засобами [2, 7].

**Мета дослідження** – вивчення ефективності фіксованої низькодозованої комбінації S-амлодипіну та аторвастатину в лікуванні хворих на АГ різного ступеня.

### Матеріали та методи

В основі дослідження лежить аналіз результатів комплексного клінічного та лабораторного обстеження 42 хворих на АГ I та II стадій 1 і 2 ступенів, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги міста Львова. Середня тривалість захворювання ста-

Таблиця 1. Показники ліпідного спектра крові у хворих на АГ у процесі лікування (M±s)

| Показник          | I група (n=22)   |                 | Δ, %  | II група (n=20)  |                 | Δ, %  |
|-------------------|------------------|-----------------|-------|------------------|-----------------|-------|
|                   | перед лікуванням | після лікування |       | перед лікуванням | після лікування |       |
| ЗХС, ммоль/л      | 6,28±0,85        | 5,84±0,62       | 7,0   | 6,46±0,93        | 5,07±0,44*      | 21,52 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л  | 0,98±0,26        | 1,07±0,18       | 8,41  | 1,01±0,24        | 1,2±0,14*       | 16,53 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л  | 3,81±0,98        | 3,32±0,65       | 12,86 | 3,95±0,98        | 3,06±0,63*      | 22,53 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,02±0,54        | 0,75±0,33       | 26,47 | 1,12±0,48        | 0,79±0,31*      | 29,46 |
| ТГ, ммоль/л       | 2,25±0,95        | 1,84±0,52       | 18,22 | 2,22±0,92        | 1,69±0,72*      | 23,87 |

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  – достовірність різниці між досліджуваними показниками перед і після лікування; 2. Δ- відсоток зміни показника порівняно з даними перед лікуванням

новила 12,4±3,5 років. Серед пацієнтів з АГ було 20 чоловіків (47%) та 22 жінки (53%), середній вік – 56,6±4,5. Переважали хворі віком від 30 до 59 років як серед чоловіків, так і серед жінок. Рандомізацію хворих на АГ проводили в порядку поступлення в стаціонар. В обстеження не включали хворих із вторинною АГ, онкологічними, інфекційними та бронхолегеневими захворюваннями, патологією ендокринної системи (зокрема цукровим діабетом), інфарктом міокарда та нестабільною стенокардією, гострим порушенням мозкового кровообігу, встановленими в анамнезі серцево-судинними захворюваннями (інфаркт міокарда, інсульт), хворих із важкою серцевою недостатністю (СН) – III-IV ФК за NYHA, важкими порушеннями ритму та провідності, нирковою та печінковою недостатністю.

Хворі були розподілені на дві групи залежно від тактики лікування. Групи були максимально репрезентативними за віком і статтю. Контрольна (I група хворих, 22 особи) отримувала гіпотензивну терапію S-амлодипіном 2,5 мг (Семлопін®). Основна (II група пацієнтів, 20 осіб) отримувала гіпотензивну терапію – фіксовану комбінацію S-амлодипіну та аторвастатину в дозі 2,5 мг і 10 мг (Амлостат®) відповідно. При недосягненні належного гіпотензивного ефекту через 2 тижні лікування хворим обох груп додатково призначали лізиноприл у дозі 10 мг. У багаточисельних дослідженнях (ALLHAT, TROPHY, STOP-2, HUVET, HOT-Study, APH та ін.) показано, що лізиноприл за ефективністю не поступається іншим гіпотензивним середникам [7].

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, моніторингування АТ, дослідження ліпідного спектра крові – загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), визначення рівня С-реактивного протеїну (СРП) та рівня загального фібриногену в плазмі крові. Рівень фібриногену є високодостовірним показником, який суттєво впливає на перебіг та ускладнення серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Обстеження пацієнтів проводили перед лікуванням і через 4 тижні після проведеної терапії.

Клінічну ефективність оцінювали через 2 тижні проведеного лікування. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програми Microsoft Office Excel 2007 і «Statistica 6.0». Кількісні ознаки в роботі наведені у вигляді M±s, де M – середнє значення, s – стандартне відхилення.

**Отримані результати та їх обговорення.** Додаткового застосування лізиноприлу потребували 10 хворих I групи та 8 пацієнтів II групи. У пацієнтів обох груп спостерігали порушення ліпідного обміну, що проявилось достовірним підвищенням рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ТГ у порівнянні з нормальними показниками (табл. 1).

У частини хворих спостерігалось підвищення показників ХС ЛПДНЩ та ТГ. Згідно з класифікацією D. Fredrickson [2], цей вид дисліпідемій класифікується як IV клас і має доведену помірну атерогенність. Виявлено знижений показник ХС ЛПВЩ. Поєднання підвищеного рівня ХС ЛПДНЩ та ТГ і зниження кількості ХС ЛПВЩ характеризується високою атерогенністю, потребує підвищеної уваги та корекції. Достовірне підвищення ХС ЛПНЩ (3,88±0,97;  $p < 0,01$ ) у пацієнтів обох груп, поряд із підвищенням ЗХС, вказує на наявність дисліпідемії IIб класу за класифікацією D. Fredrickson і свідчить про високу атерогенність цієї дисліпідемії. Достовірне зниження вмісту антиатерогенного ХС ЛПВЩ значно підвищує ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень.

Після лікування відмічено різнонаправлені зміни виявлених порушених показників. Так, у пацієнтів II групи (основної) спостерігалось достовірне зниження ЗХС (5,07±0,44 проти 6,46±0,93;  $p < 0,01$ ), тоді як у I групі зниження показника було недостовірним. Зниження рівня ХС ЛПНЩ спостерігалось в обох групах хворих (із 3,81±0,98 до 3,32±0,65 ( $p > 0,05$ ) у I групі та з 3,95±0,98 до 3,06±0,63 – у II групі;  $p < 0,01$ ) (табл. 1). Проте, у II групі додатковий прийом аторвастатину у вигляді фіксованої комбінації з амлодипіном сприяв достовірно швидшій нормалізації порушених показників ЗХС (у I групі знизився на 7,0% порівняно з 21,52% у II групі; рівень ХС ЛПНЩ у I групі знизився на 12,86% порівняно з 22,53% у II групі,  $p < 0,01$ ). Аналогічна ситуація відбувалася з рівнем показників ТГ: у I групі зниження показника було недостовірним і скла-

**Таблиця 2. Показники СРП та загального фібриногену в досліджуваних групах хворих у процесі лікування (M±s)**

| Показник        | I група (n=22)   |                 | Δ, %  | II група (n=20)  |                 | Δ, %  |
|-----------------|------------------|-----------------|-------|------------------|-----------------|-------|
|                 | перед лікуванням | після лікування |       | перед лікуванням | після лікування |       |
| СРП, мг/л       | 5,46±0,7         | 4,4±0,67        | 19,41 | 5,77±0,66        | 3,56±0,45*      | 38,3  |
| фібриноген, г/л | 3,9±0,3          | 3,6±0,4*        | 7,69  | 3,8±0,4          | 3,4±0,7*        | 10,53 |

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  – достовірність різниці між показниками перед і після лікування; 2. Δ - відсоток зміни показника порівняно з даними перед лікуванням

ло 18,22%, тоді як у II групі показник достовірно знизився на 23,87% ( $p < 0,01$ ). Рівень ХС ЛПВЩ після лікування підвищився на 16,53% у II групі ( $p < 0,01$ ), порівняно з 8,41% у I групі.

У хворих обох груп спостерігали достовірне підвищення рівня загального фібриногену (табл. 2). Це в першу чергу вказує на збільшення активності коагуляційного гемостазу у хворих на АГ 1 та 2 ступеня. Проте, підвищення показника загального фібриногену, поряд із достовірним підвищенням СРП, слід розцінювати як чинники запалення, що, у свою чергу, є додатковим предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень і вимагає підвищеної уваги та терапевтичної корекції (табл. 2).

Проведене лікування призвело до достовірної нормалізації даних показників в обох досліджуваних групах. Проте, у II групі хворих, які в комплексному лікуванні використовували аторвастатин покращання показників було більш вираженим. Рівень СРП знизився на 19,41% у I групі порівняно з 38,3% у II групі, загальний фібриноген зменшився на 7,69% у I групі порівняно з 10,5% у II групі ( $p < 0,05$ ). Це підтверджує плейотропні ефекти застосованих препаратів, зокрема інгібітора АПФ лізиноприлу та гіполіпідемічного середника аторвастатину, їх здатність гальмувати процеси ате-

рогенезу за рахунок корекції ендотеліальної дисфункції, активації антиоксидантних механізмів, позитивного впливу на ліпідний обмін.

## Висновки

1. У пацієнтів з АГ I та II ступеня виявлена атерогенна дисліпідемія, що на початкових етапах носить субклінічний характер, проте вимагає медикаментозної корекції. Застосування низьких доз ліпідознижуючих препаратів у комплексі з гіпотензивною терапією достовірно зменшують прояви дисліпідемії та покращують показники ліпідного спектра крові.

2. Підвищення рівня СРП і загального фібриногену, як прозапальних маркерів у плазмі крові хворих на АГ I та II ступеня, свідчить про наявність додаткових предикторів розвитку серцево-судинних ускладнень. Достовірне зниження рівня цих показників під впливом комплексного лікування із застосуванням низьких доз статинів підтверджують доцільність застосування цих засобів у цих хворих.

3. Використання фіксованої низькодозованої комбінації S-амлодипіну та аторвастатину (Амлостат®) зменшує ризик серцево-судинних ускладнень при АГ завдяки доведеній клінічній ефективності та досягнутій прихильності до лікування цієї групи хворих.

## Література

1. Адзерихо И.Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии / И.Э. Адзерихо // Медиц. новости. - 2010. - №10. - С.24-30.
2. Диагностика и коррекция нарушенной липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / Рекомендации ВНОК. - М: 2009. - 80 с.
3. Карташова А. Субклинический атеросклероз. Что мы можем сделать на данном этапе / А. Карташова // Medicine review. - №3(03). - 2009. - С. 22-26.
4. Кремец К.Г. Эндотелиальная дисфункция и ее роль в патогенезе атеросклероза / К.Г. Кремец // Практик. ангиология. - 2009. - №34. - С. 45-49.
5. Кухарчук В.В. Дислипидемии и сердечно-сосудистые заболевания (часть I) / В.В. Кухарчук // Consilium Medicum. - 2010. - №1. - С. 20-24. \*

## CLINICAL EFFICACY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: FOCUS ON IMPROVING FORECAST

Y.H. Zaremba, O.M. Holyk, O.V. Zaremba-Fedchychn

### Summary

The paper presents the results of a comprehensive clinical and laboratory study of 42 patients with arterial hypertension of 1 and 2 degrees. The presence of additional risk factors in this group of patients, such as dyslipidemia, increased inflammatory factors (C-reactive protein, fibrinogen) has been discovered. It has been studied that combined treatment with the use of antihypertensive therapy and hypolipidemic drugs in the form of fixed combinations leads to normalization of violations found. Thus, in hypertensive patients, the total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol has significantly decreased. Positive reduction in C-reactive protein and fibrinogen general observed under the influence of the treatment due to the pleiotropic effects of statin therapy and the influence of hypotensive drugs.

### Keywords

Arterial hypertension, risk factors, dyslipidemia, hypotensive treatment, amlodipine, atorvastatin.

\* Повний перелік літератури знаходиться в редакції